YAKUGAKUZASSHI

一般論文

クロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏の製剤特性及びヘパリン類似物質油性クリームとの混合物における基剤安定性に関する検証

Evaluation of the pharmaceutical properties of clobetasol propionate ointments and base stability of the mixture with heparinoid oil based creams

山本 佳久^{*a}, 波田 美咲^a, 田中 咲妃^b, 原口 七海^b, 鈴木 直人^c, 深水 啓朗^b, 小出 達夫^d
Yoshihisa Yamamoto^{*a}, Misaki Hata^a, Saki Tanaka^b, Nanami Haraguchi^b,
Naoto Suzuki^c, Toshiro Fukami^b, Tatsuo Koide^d

^a 帝京平成大学薬学部物理薬剤学ユニット(〒164-8530 東京都中野区中野4-21-2)

^b 明治薬科大学分子製剤学研究室(〒204-8588 東京都清瀬市野塩2-522-1)

^c 日本大学薬学部薬剤学研究室(〒274-8555 千葉県船橋市習志野台7-7-1)

^d 国立医薬品食品衛生研究所薬品部(〒210-9501 神奈川県川崎市川崎区殿町3-25-26)

^a Unit of Physical Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo Heisei University, 4-21-2, Nakano, Nakano-ku, Tokyo, 164-8530, Japan

^b Department of Molecular Pharmaceutics, Meiji Pharmaceutical University, 2-522-1, Noshio, Kiyose-shi, Tokyo, 204-8588, Japan

^c Laboratory of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Nihon University, 7-7-1, Narashinodai, Funabashi-shi, Chiba, 274-8555, Japan

^d Division of Drugs, National Institute of Health Sciences, 3-25-26, Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki City, Kanagawa, 210-9501, Japan

*Corresponding author:

Yoshihisa Yamamoto, PhD

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo Heisei University

4-21-2, Nakano, Nakano-ku, Tokyo, 164-8530, Japan

TEL: +81-3-5860-4203 / FAX: +81-3-5860-4203

E-mail: y.yamamoto@thu.ac.jp

Abstract

Clobetasol propionate ointment (CLP_O) formulations have been classified as members of the "strongest" steroidal efficacy group, with eight of these formulations currently marketed in Japan. Evaluations of pharmaceutical properties of each formulation revealed three classification types: droplet dispersion type containing propylene glycol (PG) and surfactant, type with surfactant but not PG, and other types. These rheological properties were diverse, with no correlation found between viscosity and ointment type. However, when CLP_O and six types of heparinoid oil-based cream (HP_{OC}) formulation mixtures were stored at 37°C, a liquid layer was observed starting at 24 hours for one CLP_O formulation in which polyoxyethylene hydrogenated castor oil 40 was used as a surfactant out of the four droplet-dispersion type ointments and two low-viscosity HP_{OC} formulations. In contrast, one other type of CLP_O formulation that contained a surfactant with polysorbate 80, but not PG, exhibited a liquid layer for all of HP_{OC} formulations. This suggests that CLP_O formulations that contain a surfactant with a high hydrophilic-lipophilic balance value are likely to generate a liquid layer for mixtures containing HP_{OC} formulation.

The present results demonstrate that not only the pharmaceutical properties of the eight CLP_O formulations differ from one another, but also that the stabilities of HP_{OC} formulation mixtures are significantly different. Therefore, pharmacists need to focus on inactive as well as active pharmaceutical ingredients to select formulations that patients will want to use, in addition to

successfully treating their pathological conditions.

Keyword

clobetasol propionate ointment; rheological property; surfactant; heparinoid oil based cream;

mixture; stability

緒 言

副腎皮質ステロイドを含有する皮膚外用製剤は、主に抗炎症剤としてアトピー性皮膚炎等に用いられ、効力に応じて5つのグループ (strongest, very strong, strong, medium及びweak) に分類される。クロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏 (CLP_o) は、“strongest” に属し、皮膚科領域で広く使用されている。この製剤は主に成人に使用され、その効果を希釈する目的などでワセリンなどの保湿剤との混合を指示する形で処方される。我が国においてCLP_o製剤は先発医薬品 (先発品) 1製剤と後発医薬品 (後発品) 7製剤の合わせて計8種類が販売されている。我々は以前に別のステロイドであるベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏 (BBP_o) 製剤 (先発品1製剤及び後発品3製剤) を対象とし、顕微赤外全反射吸収分光 (ATR-IR) 法や共焦点ラマン顕微鏡を用いた主成分 (active pharmaceutical ingredient; API) や添加物の分布についての検証を行っており、BBP_o製剤の中には異なるタイプの軟膏 (すなわち、結晶分散型及び液滴分散型軟膏) が混在していることを報告している。¹⁾ CLP_o製剤はさらに多くの製剤を要しており、BBP_o製剤に見られるような異なるタイプの軟膏が混在している可能性が十分に考えられる。

医療現場では保湿剤としてヘパリン類似物質製剤、尿素製剤及び白色ワセリンが使用されているが、最近ではヘパリン類似物質を含むw/oタイプのクリーム (ヘパリン類似物質油性クリーム, HP_{oc}) が主流になっている。このHP_{oc}製剤は現在6製剤 (先発品1, 後発品5) が販売されているが、患者のニーズや症状に応じて、HP_{oc}製剤とステロイド含有製剤との混合を指示する処方が一般的に行われている。^{2,3)} この原因としてHP_{oc}製剤の高い保湿効果が期待されていることの他に、調剤

指針において、油脂性基剤とw/o型乳剤の混合は『不可』ではなく『組み合わせによっては混合可』とされているため、これらを混合することに対する薬剤師の抵抗感が比較的少ないことが考えられる。⁴⁾

我々はHP_{oc}製剤後発品とBBP_o製剤との混合物(質量混合比1:1)を37°Cで保存した場合、液滴分散型BBP_o製剤の場合のみ、保存後数時間以内に液状層が発生したことを報告している。¹⁾ モデル軟膏製剤を用いた検討により、液状層が発生した原因は、液滴分散型軟膏に含まれる溶剤(プロピレングリコール; PG)と界面活性剤(ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40)の存在であることが示唆されている。先に述べたようにCLP_o製剤においても、BBP_o製剤に見られるような異なるタイプの軟膏が混在している可能性も十分に考えられるため、CLP_o製剤とHP_{oc}製剤との混合物における基剤安定性を製剤ごとに詳細に検証する必要がある。そこで我々は顕微鏡観察による微視的性状やレオロジー特性などの観点からCLP_o製剤の製剤特性を明らかにすることを試みた。さらに、1:1の質量混合比でのCLP_o製剤とHP_{oc}製剤との混合物における基剤安定性について検証し、その安定性とCLP_o製剤及びHP_{oc}製剤における製剤特性の関係性について考察した。

方 法

1. 使用医薬品

クロベタゾールプロピオン酸エステル (CLP) を含有する軟膏製剤先発医薬品として、デルモベート® 0.05% 軟膏 (lot. XU8B, Glaxo Smith Kline K.K., Tokyo; DRM), 後発医薬品としてデルス

パート® 軟膏 0.05% (lot. 1909C, Ikeda Medicine Industrial Co. Ltd., Toyama; DLS), グリジール®
軟膏 0.05% (lot. ZWZC, Sato Pharmaceutical Co. Ltd., Toyama; GDL), クロベタゾールプロピオン
ン酸エステル軟膏 0.05% 「イワキ」(lot. O7MO1, Iwaki Seiyaku Co. Ltd., Tokyo; IWK), マハディ®
軟膏 0.05% (lot. A029Y, 現在はクロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏 0.05% 「ラクール」,
Toko Pharmaceutical industries Co. Ltd., Tokyo; MHD), クロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏
0.05% 「MYK」(lot. AJ017, Maeda Pharmaceutical Industry Co. Ltd., Toyama; MYK), ソルベガ®
軟膏 0.05% (lot. 90108, 現在はクロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏 0.05% 「久光」,
Hisamitsu Pharmaceutical Co. Ltd., Tokyo; SVG) 及びクロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏
0.05% 「タイヨー」(lot. BX02, Teva Takeda Pharma Ltd., Nagoya; TAY) をそれぞれ購入し、試験に
供した。

ヘパリン類似物質 (HP) を含有する油性クリーム先発医薬品として、ヒルドイド® ソフト軟膏 0.3%
(Lot. 7EOLR, Maruho Co., Ltd., Osaka; HP_{OC_HDS}), 後発医薬品としてヘパリン類似物質油性ク
リーム 0.3% 「アメル」 (lot. 1740, Kyowa Pharmaceutical Industry Co., Ltd., Osaka; HP_{OC_AML}), ヘ
パリン類似物質油性クリーム 0.3% 「日医工」 (lot. ID65, Nichi-Iko Pharmaceutical Co., Ltd.,
Toyama; HP_{OC_NCK}), ヘパリン類似物質油性クリーム 0.3% 「ニプロ」 (lot. 17M872, Nipro,
Osaka; HP_{OC_NPR}), ヘパリン類似物質油性クリーム 0.3% 「ニットー」(lot. E040, Nitto Medic Co.,
Ltd., Toyama; HP_{OC_NTO}) 及びヘパリン類似物質油性クリーム 0.3% 「テイコク」(lot. 2801,
Teikoku Seiyaku Co., Ltd., Kagawa; HP_{OC_TIK}) をそれぞれ購入し、試験に供した。

2. 顕微鏡による CLP_o 製剤の微視的性状の観察

少量の CLP_o 製剤をスライドガラス上に塗布した後、カバーガラスで上方から軽く押し付けて延ばし、偏光顕微鏡 (E-600-Pol polarizing microscope, Nikon Corporation, Tokyo) を用いて観察した。倍率 50 倍、200 倍、500 倍及び 1000 倍における偏光画像及び白色光画像をそれぞれ撮影した。

3. 粉末 X 線回折 (powder X-ray diffraction; PXRD) 測定による CLP_o 製剤に用いられている基剤の結晶性評価

PXRD 測定は、MiniFlex600 (Rigaku Corp., Tokyo) を用いた。管電圧 40 kV 及び管電流 15 mA で発生させた Cu K α 線により、掃引速度 4° /min, サンプリング幅 0.02° の条件で、回折角度 5.0° ～ 35.0° の範囲に認められた回折パターンを記録した。観察された回折ピークについて、解析ソフトウェア (SmartLab Studio II, Rigaku Corp., Tokyo, Japan) によりバックグラウンド処理及び積分強度の計算を行った。

4. レオロジー特性の検証

スプレッドメーター (Rigo Co., Ltd., Tokyo) を用い、25°C に温度調節された実験室内で CLP_o 製剤の展延性試験を実施した。試料を 0.5 cm³ の試料部に隙間なく詰め、プランジャーを上げることによって試料を押し上げた。その後、目盛版と上部から落下するガラス板の間に挟まれて同心円

状に広がる試料を観察した。展延開始後 5, 10, 20, 30, 50, 100 及び 200 s の試料直径を記録し、試料直径 D (cm) と時間 t (s) の対数値 $\log_{10} t$ との関係プロットした。得られた近似直線の傾き a は Eq. (1) によって算出し、試料の塗り拡げやすさの指標とした。

$$D = a \log_{10} t + b \quad \cdots (1)$$

また、降伏値 YV (Pa) は展延開始後 200 s における試料直径を最大試料直径 D_{∞} (cm) とし、Eq. (2) から算出した。⁵⁻⁷⁾ 式中、 G は重力加速度 (980 cm/s^2)、 P はガラスの質量 (460 g)、そして V は試料量 (0.5 cm^3) をそれぞれ示す。

$$YV = \frac{4.8PVG}{\pi^2 D_{\infty}^5} \quad \cdots (2)$$

次にコーン平板型回転粘度計 (TV-30; Toki Sangyo Co. Ltd., Tokyo) を用い、せん断速度は $0.33 \sim 7.66 \text{ s}^{-1}$ の範囲でせん断応力 S (Pa) とせん断速度 D (s^{-1}) との関係プロットした。一般的に半固形剤はニュートン流動ではないことから、せん断速度は 7.66 s^{-1} における見かけの粘度値 η' (Pas) を Eq. (3) により求めた。測定温度条件は $30 \pm 0.1^\circ\text{C}$ で実施した。

$$\eta' = S/D \quad \cdots (3)$$

5. CLP_o 製剤と HP_{oc} 製剤との混合物の調製

CLP_o 製剤と HP_{oc} 製剤との混合物 (質量混合比 1:1) は自転公転式軟膏混合機, NRJ-250 (2000 rpm, 30 s, Thinky Co., Ltd., Tokyo, Japan) を用いて調製した. 調製した混合物は 37°C の条件でインキュベータ (NIB-90, AGC Techno glass Co., Ltd, Shizuoka) 内に保管した.

6. 近赤外 (NIR) 分光法

NIR スペクトルは NIR 分光器 (Spectrum One NTS, PerkinElmer, Inc., Waltham) を用いて透過法による測定を行った. 測定試料の調製は半固形物測定用のオムニセル (Specac Inc., Cranston) を用いて分光器の透過測定用ユニットに設置した. 測定条件は光路長: 0.2 mm, 測定範囲: 4000 cm⁻¹ ~ 12000 cm⁻¹, 分解能: 8 cm⁻¹, 積算回数: 32 回で実施した.

結果及び考察

1. CLP_o 製剤の製剤学的特性

1-1. CLP_o 製剤の微視的性状

CLP_o 製剤の 500 倍における顕微鏡画像 (偏光及び白色光) を Fig. 1 に, 各 CLP_o 製剤における 50 倍, 200 倍, 500 倍及び 1000 倍における顕微鏡画像を Fig. S1 にそれぞれ示す. このうち, DRM, DLS 及び MYK の偏光画像からは, 球状の構造が認められ, また, MHD においては, 先

の3製剤ほど明確ではないものの、球状構造が見られた(Fig. 1の黄色の円内)。このような球状構造はクロベタゾン酪酸エステル軟膏先発品(キンダベート®軟膏 0.05%)でも認められており、⁸⁾ 製造工程における基剤の融解や再凝固の条件によって出現する白色ワセリンが球状に結晶化(球晶化)したものと考えられた。芦塚らは白色ワセリンを用いた軟膏剤の製造工程において、熔融したワセリンを徐冷しながら融点以下まで攪拌することによって、ワセリンの針状結晶に加え、球形凝集体が形成されることを報告している⁹⁾。そこで、これらの製剤について PXRD 測定を行ったところ、全ての製剤で、約 21° 及び約 23° に鋭い回折ピークが認められた(Fig. 2a)。特に、偏光顕微鏡画像において明確な球晶像が認められた DRM, DLS 及び MYK の 21° 及び 23° におけるピーク強度及びピーク面積は他剤に比較して顕著に大きかった(Fig. 2)。これらの回折ピークは炭素数 20~30 程度の直鎖アルカンが結晶化した n-paraffin の回折パターンと同様であったことから¹⁰⁾。各製剤の製造条件、特に熔融後の冷却条件を反映していることが示唆された。

一方、DRM, GDL, IWK 及び MYK の白色光画像においては、液滴像が認められ(Fig. 1の赤色の円内)、液滴径は IWK で 10 µm 未満、DRM, GDL 及び MYK で 10 µm~50 µm であった。これらはいずれも PG と界面活性剤を有している製剤である(Table 1)。¹¹⁻¹⁸⁾ アルクロメタゾンプロピオン酸エステル軟膏(アルメタ®軟膏 0.1%)においてもこれらと同様に PG と界面活性剤が含まれているが、我々は顕微 ATR-IR 法を用いた検討で、この製剤が API が PG に高濃度で溶解し、基剤中に液滴として分散する液滴分散型軟膏であることを確認している。¹⁹⁾ また、CLP₀ 製剤については熱重量(Thermogravimetry, TG)分析も実施しており、DRM, GDL, IWK 及び MYK において

一部 PG の揮発によると思われる質量減少を確認している (Fig. S2). 以上の結果からこれら 4 種類の CLP_o 製剤もアルクロメタゾンプロピオン酸エステル軟膏と同様に液滴分散型であることが示唆された. さらに, DLS, SVG 及び TAY は PG を含んでいないため液滴分散型ではないものの, いずれも界面活性剤が添加されている (Table 1). 水相のない w/o 型に分類される精製ラノリンや親水ワセリンなどは通常は水を含有していないものの, 基剤の中に界面活性剤が含まれており, 容易に水を取り込んで w/o 型乳剤に変化することが知られている. このことから, CLP_o 製剤において PG を含まず, 界面活性剤のみを有する製剤は, 創面にある浸出液などを吸収する能力を有することが示唆された.

(Fig. 1)

(Fig. 2)

(Table 1)

1-2. CLP_o 製剤のレオロジー特性

各々の CLP_o 製剤のレオロジー特性を明らかにするため, 初めに我々はスプレッドメーターによる展延性試験を実施した. Figure 3 は各々の CLP_o 製剤における試料直径 D と時間 t の対数値, $\log_{10} t$ との関係を示している. 得られた近似直線の傾きは 0.30 から 0.76 であり, 200 s における試料直径を最大試料直径 D_{∞} として算出された降伏値は 25 Pa から 129 Pa であった (Table 2). GDL

の傾きが最も大きく、降伏値が最も低かったことからこの製剤が最も塗り広げやすく、流動を引き起こしやすいことが明らかとなった。逆に IWK の傾きが最も小さく、降伏値が最も高いことから、この製剤が最も塗り広げにくく、流動を引き起こしにくいことが明らかとなった。各製剤の傾きと降伏値には良好な負の相関性が認められ ($R^2=0.7019$, Fig. S3), 傾きが小さい製剤は高い降伏値を有する傾向が認められた。

(Fig. 3)

(Table 2)

次にコーン平板型回転粘度計を用い、各々の CLP_o 製剤のせん断速度 7.66 s^{-1} における見かけの粘度値を測定した。CLP_o 製剤の見かけ粘度は IWK が最も高く (45 Pas), GDL が最も低い (10 Pas) 結果となり (Fig. 4), 展延性試験で得られた降伏値との間で良好な相関性が認められた ($R^2=0.8528$, Fig. 5). 粘度値が製剤によって異なる原因として、油脂性基剤の品質の差によるものであることが考えられた。また、IWK のみサラシミツロウを含有しており、これが最も硬い性質を示す原因である可能性も考えられた。以上の結果より、製剤によってレオロジー特性が異なることから、患者の使用感が大きく異なることが予想されるため、同じ API を含有する製剤に変更して患者に対して交付する場合はレオロジーに関する情報提供が必要であることが示唆された。

ところで、CLP_o 製剤について示差走査熱量 (Differential Thermal Calorimetry, DSC) 分析を実施

した結果, 約 30°C から 70°C の温度範囲において, 断定はできないものの一部油脂性基剤の融解に伴うと考えられる吸熱反応が認められている (Fig. S4). 興味深いことに, それぞれの CLP_o 製剤における吸熱エンタルピーと粘度値との間で, ある程度の相関関係が認められたことから ($R^2=0.5708$, Fig. S5), 基剤の融解に要する熱エネルギーと基剤の粘性との間に何らかの関係が存在することが示唆された. ただし, この吸熱反応には, 油脂性基剤の融解以外の要素が反映されている可能性も否定できないため, この結果については更なる詳細な検証が必要となる.

(Fig. 4)

(Fig. 5)

以上の結果から CLP_o 製剤においては, 液滴分散型軟膏 (4 製剤), 界面活性剤を含有する結晶分散型軟膏 (3 製剤) 及び界面活性剤を含有しない結晶分散型軟膏 (1 製剤) が存在し, 微視的性状やレオロジー特性が多様であることが明らかとなった.

2. CLP_o 製剤と HP_{oc} 製剤との混合物における基剤安定性の評価

2-1. 混合物の性状観察

CLP_o 製剤と HP_{oc} 製剤の混合物 (以下 CLP_o & HP_{oc} のように表記する) を質量混合比 1:1 で調製し, 37°C のインキュベータに一定期間保管した後, 性状変化を観察した. 性状変化の有無に

ついてまとめた結果を Table 3 に示す. CLP_o 製剤が DLS 及び MYK の時, HP_{oc_NCK} との混合物において 37°C での保存後 24 h には液状層が出現した (Fig. 6). この液状層の出現は HP_{oc_TIK} との混合物においても同様に認められた (Fig. S6). 一方, HP_{oc_HDS} との混合物においては CLP_o 製剤が DLS の場合にのみ液状層が認められた (Fig. 7). 興味深いことに DLS に関しては保存後 72 時間ですべての HP_{oc} 製剤との混合物において液状層が発生した (Table 3). しかしながら液状層が発生するまでの時間は相手の HP_{oc} 製剤によって異なり, 具体的には HP_{oc} が HP_{oc_NCK} または HP_{oc_TIK} の場合は保存後 15 分にはすでに液状層の発生が認められることが明らかとなった (Fig. 8).

(Fig. 6)

(Fig. 7)

(Table 3)

(Fig. 8)

2-2. 混合物における油脂性成分と水性成分の分布の検証

次に, 混合物の油脂性成分と水性成分の分布を定性的に検証するため, NIR スペクトルによる解析を実施した. Figure 9 に 37°C で 72 時間保管した混合物 (DRM, DLS または MYK と HP_{oc_HDS} または HP_{oc_NCK}) の上部 (upper), 中部 (middle) 及び下部 (lower) からそれぞれ少量

採取して得られた NIR スペクトルを示す. NIR スペクトルにおいて 4300 cm^{-1} 付近及び 5800 cm^{-1} 付近のピークは CH の結合音及び第一倍音を反映することが知られている.^{20,21)} すなわち油脂性基剤などの油の存在を反映している. 一方 5200 cm^{-1} 付近及び 6800 cm^{-1} 付近の緩やかなピークは OH の結合音及び第 1 倍音を反映している.^{21,22)} すなわちこれらの OH を反映するピークは製剤内の水分の存在を示している. Figure 9 における DRM & HP_{OC}_HDS, DRM & HP_{OC}_NCK 及び MYK & HP_{OC}_HDS のように, 層分離が認められない混合物における上部, 中部及び下部の NIR スペクトルはいずれもほぼ一致したことから, 37°C の温度条件で 72 h 経過しても混合物における基剤の安定性や均一性が維持されていることが示唆された. 一方, DLS & HP_{OC}_HDS, DLS & HP_{OC}_NCK 及び MYK & HP_{OC}_NCK のように液状層が発生した混合物においては半固形層の上部及び中部では 5200 cm^{-1} 付近のピークが僅かに認められるのみで, 4300 cm^{-1} 付近及び 5800 cm^{-1} 付近のピークが明確に認められることから, 油脂性成分がメインの層であることが示唆された. また, 液状層となる下部においてはほぼ 5200 cm^{-1} 付近, 6800 cm^{-1} 付近のピークのみ認められることから, この層が水性成分で占められていることが示唆された.

(Fig. 9)

2-3. 混合物の層分離発生に関わる因子

我々は BBP_O 製剤と HP_{OC} 製剤との混合物における基剤安定性について本研究と同一の条件

で検証しており, BBP_o の中で結晶分散型である 2 製剤はいずれの HP_{oc} 製剤との混合物においても層分離は認められないものの, 液滴分散型である 2 製剤と HP_{oc_NCK} 及び HP_{oc_TIK} との混合物では保存後数時間から液状層の出現が認められることを報告している.²³⁾ この原因として, HP_{oc} 製剤の 2 製剤が他の製剤に比較して軟らかい性質を有していること, BBP_o に含まれる界面活性剤, ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 40 の hydrophilic-lipophilic balance (HLB) 値が高いため, 混合物の乳化 (w/o 型) の維持を妨げていることなどが考えられた.²³⁾ CLP_o 製剤において液滴分散型軟膏と考えられる製剤は MYK を含め 4 種類存在するが (DRM, GDL 及び IWK), MYK 以外はソルビタンセスキオレイン酸エステルやグリセリンモノステアリン酸エステルなどの低い HLB 値を有する界面活性剤が使用されている (Table 1). そのために HP_{oc} 製剤との混合後も低い HLB 値が維持され, いずれの混合物でも安定であったことが示唆された. 一方 MYK においては BBP_o の液滴分散型軟膏と同様に高 HLB 値を有する (約 12.5) ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 40 が用いられているため (Table 1), 液滴分散型 BBP_o 製剤と同様の理由で HP_{oc_NCK} 及び HP_{oc_TIK} との間にのみ液状層が発生したことが考えられた.

DLS はいずれの HP_{oc} 製剤との間にも 72 時間以内に液状層が発生した. 前述の通り, CLP_o 製剤には PG は含まれていないものの, 界面活性剤を有する製剤が DLS を含め 4 製剤存在する. 再びこの界面活性剤に注目すると, DLS 以外ではソルビタンセスキオレイン酸エステルやグリセリンモノステアリン酸エステルが用いられているが, DLS には高 HLB 値 (約 15) を有するポリソルベート 80 が用いられている (Table 1). ポリソルベート 80 は MYK で用いられているポリオキシエチレン硬

化ヒマシ油 40 よりも高い HLB 値を示す。我々は、白色ワセリンに PG とポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 40(それぞれ 5%及び 4%)を添加したモデル液滴分散型軟膏を調製し、HP_{OC} 製剤との混合物における基剤安定性について検証したところ、今回の MYK と同様に HP_{OC}_NCK 及び HP_{OC}_TIK との混合物においてのみ液状層の発生が認められた。²³⁾ 一方、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 40 よりも HLB 値の高いポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 を添加したモデル製剤においてはいずれの HP_{OC} 製剤との間にも液状層が発生したことを報告している。²³⁾ 以上の結果から、DLS には PG は含まれていないものの、ポリソルベート 80 の存在が HP_{OC} 製剤との混合物を不安定にしている要因であることが示唆された。

高 HLB 値の界面活性剤が含まれているステロイド軟膏と HP_{OC} 製剤との混合物における乳化破壊のメカニズムは以下の様に考えられる。HP_{OC} 製剤の水分含有量は約 60%であることから、²³⁾ 油脂性基剤を有するステロイド軟膏と w/o 型乳剤である HP_{OC} 製剤を混合した場合の水分の存在比率(約 30%)から考えれば、混合物は w/o 型を構成しやすいことが予想される。そのため、バンクロフトの経験則より、混合物中に含まれる界面活性剤の HLB 値は低い方が w/o 型を維持するために望ましいことが考えられる。^{24,25)} HP_{OC} 製剤に含まれる界面活性剤はいずれもグリセリン脂肪酸エステルであり、非イオン性界面活性剤の混合物 HLB 値は Eq. (4)のように加成性が成立する。^{24,25)} そのため、それぞれの HP_{OC} 製剤に含まれる界面活性剤含有量がほぼ一致していると仮定すれば、混合物の HLB 値はステロイド軟膏剤に含まれる界面活性剤の HLB 値に依存することになる。故にステロイド軟膏に高 HLB 値の界面活性剤が含まれている場合は HP_{OC} との混合物における HLB

値も高値となり, w/o 型の乳化状態を維持しにくい条件に変化していることが考えられた. そして層分離発生スピードは HP_{OC} 製剤によって異なるものの, HP_{OC}_NCK 及び HP_{OC}_TIK は放置後 15 分には液状層が発生していることから (Fig. 8), HP_{OC}_NCK 及び HP_{OC}_TIK の低い粘性²³⁾が乳化破壊の進行をより容易にしていることが推察された.

$$HLB_{mix} = \frac{HLB_S \cdot w_S + HLB_G \cdot w_G}{w_S + w_G} \quad \dots (4)$$

HLB_{mix} : 混合物の HLB 値, HLB_S : ステロイド軟膏に含まれる界面活性剤の HLB 値,

HLB_G : HP_{OC} 製剤に含まれる界面活性剤グリセリン脂肪酸エステル²⁴⁾の HLB 値

w_S : ステロイド軟膏に含まれる界面活性剤の量 (g), w_G : HP_{OC} 製剤に含まれる界面活性剤の量 (g)

結 論

処方箋への薬名の記載が一般名である場合, 医師の制限がなければ, 薬剤師は同じ API を持つ製剤の中から自由に選択することが可能である. 本研究によって現在販売されている 8 種類の CLP_O 製剤の中で添加物が同一なものではなく, それぞれに製剤特性が異なり, HP_{OC} 製剤との混合物における基剤の安定性にも影響を与えることが明らかとなった. 混合物の乳化が維持されない場合, 脂溶性であるステロイド成分などは油層に局在し, 主成分の均一性が損なわれるケースも考えられる. すなわち, 薬剤師は同一 API を有する軟膏製剤へ変更する際, そのレオロジー特性や添加物組成などから患者の使用感覚の変化や副作用発現の有無について検証する必要がある. さらに他剤との混合物においても患者への交付後の状態変化の可能性の有無などにも注目する必要性が示唆された.

利益相反

開示すべき利益相反はない.

Supplementary materials

この論文のオンラインに Supplementary materials (電子付録)を含んでいる.

REFERENCES

- 1) Yamamoto Y., Hanai A., Onuki Y., Fujii M., Onishi Yu., Fukami T., Metori K., Suzuki N., Suzuki T., Koide T., *Eur. J. Pharm. Sci.* **124**, 199-207 (2018) .
- 2) Etoh T., *Clin. Dermatol.*, **55**, 96-101 (2001).
- 3) Nagelreiter C., Raffainer S., Geyerhofer C, Klang V., Valenta C., *Int. J. Pharm.*, **448**, 305-312 (2013).
- 4) Chozai-shishin (14th revision), Yakuzi Nippo, Tokyo, 2018, p.300.
- 5) Fukami T, Yamamoto Y., Nakamura Y., Kamano M., Umeda Y., Makimura M., Furuishi T., Suzuki T., Tomono K., *Jpn. J. Pharm. Health Care. Sci.*, **32**, 964-969 (2006).
- 6) Fukuda H., Suzuki T., Hashizaki K., Yoshimura S., Kobayashi C., Omotani Y., Suzuki N., Kanazawa T., Fukami F., Yamamoto Y., *YAKUGAKU ZASSHI*, **139**, 299-308 (2019).
- 7) Takafuji Y., Kanno Y., Nakajima Y., Kiyomi A., Sugiura M., Ohtani M., Takatuka T., *Jpn. J. Pharm. Health Care. Sci.*, **44**, 68-73 (2018) .
- 8) Yamamoto Y., Fukami T., Koide T., Onuki Y., Suzuki T., Metori K., Katori N., Hiyama Y., Tomono K., *Int. J. Pharm.*, **463**, 62-67 (2014).
- 9) Ashizuka Y., Otoguro S., Horisawa E, *Chem. Pharm. Bull.*, **69**, 352-359 (2021).
- 10) Bai G., Fan Q., Sun J., Cheng L., Song XM., *RCS Adv.*, **9**, 30453 (2019).
- 11) Glaxo Smith Kline K.K., Dermovate ointment 0.05%, Interview Form, Revised June 2021

(10th version) , https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/ja_JP/products-info/dermovate/dermovate-if.pdf , cited 16 December, 2021.

- 12) Ikeda Medicine Industrial Co. Ltd., Delspat ointment 0.05%, Interview Form, Revised February 2019 (3rd version),
https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2646713M1179_1_04/?view=frame&style=SGML&lang=ja , cited 16 December, 2021.
- 13) Sato Pharmaceutical Co. Ltd., Glydil ointment 0.05%, Interview Form, Revised December 2019 (2nd version) , https://www.medinfo-sato.com/products/glydil/interview/glydil_201212.pdf , cited 16 December, 2021.
- 14) Iwaki Seiyaku Co. Ltd., Clobetasol Propionate Ointment 0.05% “Iwaki”, Interview Form, Revised December 2019 (1st version) ,
https://www.iwakiseiyaku.co.jp/dcms_media/other/cbpoif20210601.pdf , cited 16 December, 2021.
- 15) Toko Pharmaceutical industries Co. Ltd. Clobetasol Propionate Ointment 0.05% “Rakool”, Interview Form, Revised June 2020 (6th version) ,
<http://www.rakool.co.jp/upload/1592561696interview.pdf> , cited 16 December, 2021.
- 16) Maeda Pharmaceutical Industry Co. Ltd., Clobetasol Propionate Ointment 0.05% “MYK”, Interview Form, Revised July 2019 (1st version) ,

https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2646713Q1138_1_02/?view=frame&style=SGML&lang=ja), cited 16 December, 2021.

17) Hisamitsu Pharmaceutical Co. Ltd., Clobetasol Propionate Ointment 0.05% “Hisamitsu”, Interview Form, Revised June 2020 (6th version) ,

https://www.hisamitsu.co.jp/medical/data/clobetasol_i.pdf), cited 16 December, 2021.

18) Teva Takeda Pharma Ltd., Clobetasol Propionate Ointment 0.05% “Taiyo”, Interview Form, Revised April 2020 (9th version) , https://www.med.takeda-teva.com/di-net/product/doc/3/02/1302_Clobetasol_propionate_ointment_TAIYO_IF.pdf), cited 16 December, 2021.

19) Yamamoto Y., Fukami T., Koide T., Suzuki T., Hiyama Y., Tomono, K.,. *Int. J. Pharm.*, **426**, 54-60 (2012).

20) Takeno S., Bamba T., Nakazawa Y., Fukusaki E., Okazawa A., Kobayashi A., *J. Biosci. Bio- eng.*, **106**, 537–40 (2008).

21) Ozaki Y., “Near-Infrared Spectroscopy”, Kodansha Ltd., Tokyo, 2016, pp. 269–270.

22) Diaz-Arnold A. M., Arnold M. A., Williams V. D., *J. Dent. Res.*, **71**, 438–42 (1992).

23) Yamamoto Y., Ozutsumi A., Miwa E., Fukami T., Koide T., *J. Drug Deliv. Sci. Tschol.*, **61**, 102218 (2021).

24) Griffin W. C., *J. Soc. Cosmet. Chem.*, **1**, 311–326 (1949).

25) Marszall L., *J. Jap. Oil Chem. Soc.*, **32**, 135-144 (1983).

Legend for figures

Fig. 1 Microscopic image of CLP_O formulations (×500). PL: polarized light, WL: white light.

(a) DRM, (b) DLS, (c) GDL, (d) IWK, (e) MHD, (f) MYK, (g) SVG and (h) TAY

The circles drawn in the PL and WL images indicate spherocrystals derived from white petrolatum and droplets composed of propylene glycol, respectively.

Fig. 2 Diffraction patterns (a) and integrated intensities around 21° and 23° (b) of CLP_O formulations.

Each bar in Fig. 2b indicates the mean±SD (n=3).

Fig. 3 The relationship between sample diameter and time logarithmic value of CLP_O formulations

obtained from spreadability test. Each point indicates the mean±SD (n=3).

Fig. 4 The viscosity values of CLP_O formulations at shear rate of 7.66 s⁻¹. Each bar indicates the

mean±SD (n=3).

Fig. 5 The correlation of yield values obtained from spreadability test and viscosity values of CLP_O

formulations. Each point indicates the mean $\pm$ SD (n=3).

1: IWK, 2: DRM, 3: DLS, 4: SVG, 5: TAY, 6: MHD, 7: MYK and 8: GDL

Fig. 6 Appearance for mixture of CLP_O formulations and HP_{OC}_NCK stored at 37°C.

(a) DRM, (b) DLS, (c) GDL, (d) IWK, (e) MHD, (f) MYK, (g) SVG and (h) TAY

Fig. 7 Appearance for mixture of CLP_O formulations and HP_{OC}_HDS stored at 37°C.

(a) DRM, (b) DLS, (c) GDL, (d) IWK, (e) MHD, (f) MYK, (g) SVG and (h) TAY

Fig. 8 Appearance for mixture of DLS and HP_{OC} formulations stored at 37°C for short period (up to 3 h).

(a) DLS & HP_{OC}_HDS, (b) DLS & HP_{OC}_AML, (c) DLS & HP_{OC}_NCK, (d) DLS & HP_{OC}_NPR, (e) DLS & HP_{OC}_NTO and (f) DLS & HP_{OC}_TIK

Fig. 9 NIR spectrum of mixtures of CLP_O formulations (DRM, DLS or MYK) and HP_{OC} formulations (HP_{OC}_HDS or HP_{OC}_NCK) stored at 37 °C for 72 hr.

(a) DRM & HP_{OC}_HDS, (b) DLS & HP_{OC}_HDS, (c) MYK & HP_{OC}_HDS, (d) DRM & HP_{OC}_NCK, (e) DLS & HP_{OC}_NCK and (f) MYK & HP_{OC}_NCK

Table 1 Inactive pharmaceutical formulation of CLP_O formulation.

Formulation	PG	Surfactants
DRM	+	Sorbitan seschialeic acid ester
DLS	-	Polysorbate 80
GDL	+	Sorbitan seschialeic acid ester
IWK	+	Glycerin monostearic acid ester
MHD	-	-
MYK	+	Polyoxyethylene hydrogenated castor oil 40
SVG	-	Glycerin monostearic acid ester
TAY	-	Sorbitan seschialeic acid ester

+: contained

- : not contained

Table 2 Slopes and yield values of CLP_o formulations obtained by spreadability test.

Formulation	Slope	Yield value (Pa)
DRM	0.54±0.03	129.00±18.05
DLS	0.57±0.02	74.92±3.58
GDL	0.76±0.13	25.47±3.69
IWK	0.30±0.03	135.54±8.04
MHD	0.60±0.06	37.75±4.78
MYK	0.68±0.11	52.88±18.67
SVG	0.41±0.07	99.56±20.93
TAY	0.69±0.07	60.72±5.64

Each value indicates the mean ± SD (n=3).

Table 3 Appearance of mixtures of CLP_O and HP_{OC} formulations stored at 37°C for 72 h.

CLP _O formulations	HP _{OC} formulations					
	HDS	AML	NCK	NPR	NTO	TIK
DRM	—	—	—	—	—	—
DLS	θ	θ	θ	θ	θ	θ
GDL	—	—	—	—	—	—
IWK	—	—	—	—	—	—
MHD	—	—	—	—	—	—
MYK	—	—	θ	—	—	θ
SVG	—	—	—	—	—	—
TAY	—	—	—	—	—	—

θ : liquid layer was occurred

—: not separated

Fig. 1
Y. Yamamoto et al.

Fig. 2
Y. Yamamoto et al.

(a)

(b)

Fig. 3
Y. Yamamoto et al.

Fig. 4
Y. Yamamoto et al.

Fig. 5
Y. Yamamoto et al.

Fig. 6
Y. Yamamoto et al.

Fig. 7
Y. Yamamoto et al.

Fig. 8
Y. Yamamoto et al.

Fig. 9
Y. Yamamoto et al.